Aus dem Hygienischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität, Münster i. W.
Direktor: Prof. Dr. K. W. Jötten

Untersuchungen

über die

Behandlung von Staphylokokkeninfektionen bei Mäusen und Kaninchen mit AOI-Bertram

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der
Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität zu Münster i. W.

Verfaßt und vorgelegt
von
Hans Korves
aus Lingen-Ems
1937

Druck von R. van Acken, Lingen-Ems (Hannover)

Dekan: Professor Dr. Mayr
Referent: Professor Dr. K. W. Jötten

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen lieben Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547221_0249

Unter Infektion verstehen wir das Eindringen pathogener Keime in den Körper. Teils durch Mikroben, teils durch ihre Toxine kommt es zu örtlichen und allgemeinen Krankheitserscheinungen, die im ausgeprägten Falle die Infektionskrankheiten sind. Die Schwere der Infektion ist abhängig von drei Faktoren, nämlich von der Menge der Bakterien, dann von der Virulenz derselben und weiter von der Widerstandsfähigkeit des Organismus.

Unter den Wundinfektionserregern spielen die Staphylokokken wohl die größte Rolle, da mit ihrem Vorkommen auf Haut und Schleimhaut von Mensch und Tier, in Luft und Wasser, in Milch, Abwasser, im Boden und dergleichen mehr überall zu rechnen ist. Infolge ihres häufigen Vorkommens, dann infolge ihrer großen Widerstandsfähigkeit und langen Lebensdauer ist die Gefahr besonders groß, daß sie in irgendwelche Verletzungen eindringen, um sowohl örtliche Krankheitsprozesse hervorzurufen als auch zu Allgemeininfektionen des Organismus sich entwickeln können.

Sehr vielseitig sind die von Staphylokokken verursachten Erkrankungen. Am häufigsten sind wohl von den örtlichen Staphylokokkeninfektionen beim Menschen die Furunkel, die eine umschriebene, akut-eitrige Entzündung des Haarbalges und seiner Drüse darstellen. Sind mehrere Haarfollikel befallen, kommt es zu den Karbunkeln. Oft entsteht die Phlegmone, bei der es sich um eine diffus-flächenhaft ausbreitende Entzündung, ausgehend von einer kleinen Wunde handelt. Die oberflächliche Phlegmone, auch Zellgewebsentzündung genannt, hat ihren Sitz im interstitiellen Bindegewebe zwischen den Muskeln. Die subkutane diffuse Phlegmone weist charakteristische Entzündungserscheinungen auf und hat im Gegensatz zum Abszeß keine feste Begrenzung, wie ihr auch die Lokalisation des Eiters fehlt. Mitunter kann auch von der Nachbarschaft durch eine Phlegmone der Knochen zerstört werden, wie uns das Panaritium als Beispiel dient.

Besonders gefährlich werden Staphylokokkenerkrankungen, wenn die Keime in die Blutbahn gelangen; denn dann kommt es zu einer Allgemeininfektion, einer Vergiftung des Organismus oder zu chronischen Krankheitszuständen. Die Eigenart der Staphylokokken, eine Pyämie

zu setzen und durch vielfache Metastasierung den Organismus zu schädigen, kann schwerste, sogar tödliche Infektionen zur Folge haben.

Prädilektionsstellen für eine Metastasenbildung sind Knochen und Nieren. Auf Grund hämatogener oder embolischer Einschwemmung werden infolge der beim Knochen vorhandenen Endarterien die Staphylokokken im Knochenmark abfiltriert und rufen eine Osteomyelitis bezw. Periostitis und Ostitis hervor. Allerdings kann auch auf ektogenem Wege durch ein Trauma eine Osteomyelitis entstehen.

Begünstigt durch die natürliche Tätigkeit der Niere als Ausscheidungsorgan, werden die Keime infolge des feinen Kapillarnetzes der Niere in die Rinde geschwemmt und machen dort neue Krankheitsherde. Durch Einschmelzung des Parenchyms breiten sich die Eiterprozesse aus und fließen zu größeren Abszeßhöhlen zusammen, um entweder ins Nierenbecken durchzubrechen oder nach außen zu perforieren und dann den peri- bezw. paranephritischen Abszeß hervorzurufen.

Die Behandlung der Staphylokokkeninfektionen erstrebt einmal die Ausschaltung des lokalen Entzündungsprozesses, und ferner die Vernichtung der evtl. in den Organismus eingedrungenen und verschleppten Erreger. Unter allen Umständen muß versucht werden, daß eine Metastasierung und somit eine Allgemeininfektion des Körpers vermieden wird. Der operative Eingriff bei örtlichen Staphylokokkeninfektionen soll die Gefahr pyämischer Allgemeininfektionen ausschalten. Daneben wird versucht durch Ruhigstellung und Hochlagerung des erkrankten Gliedes, ferner durch Wärmeapplikation, Diathermie und Röntgenbestrahlung, den lokalen Krankheitsprozeß auf seinen Entstehungsherd zu beschränken und evtl. abzukapseln. Auch Salben, Pflaster und Umschläge verschiedenster Zusammensetzung dienen dazu, den Entzündungsprozeß schneller zur Demarkierung zu bringen.

Neben diesen aufgeführten Maßnahmen sind weiterhin von besonderer Bedeutung eine Reihe von Behandlungsmethoden, die den Zweck haben sollen, die Möglichkeit einer Metastasierung von Staphylokokkeninfektionen zu beschränken und evtl. in den Körper eingedrungene Keime zu vernichten oder auch den Organismus in seiner Widerstandskraft zu stärken. Hierfür kommen therapeutische Maßnahmen verschiedenster Art in Betracht, sowohl aus dem Gebiete der Immuno-, Reizkörper- und der sogenannten Osmotherapie, wie auch die Chemotherapie.

Bei der Immunotherapie unterscheidet man zwischen aktiver und passiver Immunisierung je nachdem, ob die Schutzstoffe von dem betreffenden Organismus selbst gebildet, oder sie ihm fertig einverleibt werden. Durch Einverleibung von Antigenen bei der aktiven Immunisierung, die virulente bezw. abgeschwächte oder abgetötete Mikroben, Bakterienextrakte und Toxine sind, bildet der Körper streng spezifische Antikörper. Die Immunität ist nicht immer proportional den nachgewiesenen Schutzstoffen, sie kann fehlen trotz vorhandener Antikörper und umgekehrt. Diese Erscheinung läßt sich aus einem veränderten Verhalten, einer Umstimmung des Körpers erklären.

Die passive Immunisierung dient dazu, einem Organismus, der nicht selbst Schutzstoffe bildet, ein Immunserum zu geben, das die Schutzstoffe enthält. Die ersten Versuche auf dem Wege der passiven Immunität stammen von Richet und Héricourt, die Hunde dadurch von Staphylokokkeninfektionen zu schützen vermochten. Es sind ferner zur Behandlung der Staphylokokkenosteomyelitis wegen ihres hohen Antitoxingehaltes Seren von Rekonvaleszenten empfohlen worden.

Die fortschreitende Bearbeitung der passiven Immunität bei Staphylokokkeninfektionen hat zwar noch nicht zur vollen Zufriedenheit geführt, doch sind die theoretischen Grundlagen geschaffen.

Das eigentliche Feld der spezifischen Bakteriotherapie sind nach C. Prausnitz solche chronischen lokalisierten Krankheiten, bei denen die Resorption der Erreger und ihrer Gifte zu gering ist, um Antikörper zu bilden, und er hat bei Staphylomykosen überraschende Heilerfolge erzielt. Bei der Vaccinebehandlung nach Wright werden dem Patienten sehr geringe Mengen von abgetöteten, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmte Kulturen des Krankheitserregers eingespritzt mit dem Ziel, den Opsoningehalt des Körpers zu erhöhen und so der Infektion einen Damm entgegenzusetzen. Vorteilhaft ist es nach Wright aus den Ausscheidungen der Kranken für jeden Fall spezifisch die Vaccine herzustellen. (Autogene Vaccine). Auch Schottmüller hält die Vaccination bei gewissen lokalen Staphylokokkenprozessen für nützlich und rät zumal zu Yatrenpräparaten. Wolfsohn, Seebohm, Neisser haben die Staphylokokkeninfektionen mit dem polyvalenten Opsonogen, besser allerdings mit Autogenen Vaccinen gute Heilerfolge erzielt. Schöne Ergebnisse durch Vaccinebehandlung verzeichnet

Busson bei Furunkulose, Tonsillitiden, Arthritiden, Prostatainfektionen und Osteomyelitiden, also Prozessen, die mehr oder weniger abgeschlossen und lokalisiert sind.

Bei Staphylokokkeninfektionen ist fernerhin die Reizkörpertherapie angewandt mit dem Ziel, dadurch eine Steigerung der Abwehrkräfte des Körpers zu erreichen. Die Form dieser Reizkörpertherapie berührt sich einerseits mit der spezifischen Immunotherapie, andererseits mit der Pharmakotherapie im engeren Sinne. Die Mittel spielen nicht die Hauptrolle, wohl aber die durch sie hervorgerufenen Reaktionen des Körpers. Lediglich die im Organismus selbst schlummernden Kräfte werden wachgerufen und ausgenutzt. Sämtliche Erfahrungen der unspezifischen Beeinflussung des Körpers durch Tierbluttransfusionen, parenteral oder auch oral gegebenes Eiweiß und dessen Spaltprodukte faßte R. Schmitz unter dem Namen Proteinkörpertherapie zusammen. Weichardt mißt der Proteinkörpertherapie große Bedeutung bei Infektionskrankheiten zu, und im Tierexperiment weist er nach, daß bei septikämischen Prozessen leistungssteigernde Maßnahmen auf den Gesamtorganismus, herbeigeführt durch die Proteinkörpertherapie, von großem Nutzen sei. Sie muß nur in eine Zeit des infektiösen Prozesses fallen, wo die Abwehrvorrichtungen des Körpers noch überwiegen. Eine reguläre Sepsis, die Streptokokken im Blut nachweisen läßt, ist nach Schittenhelm durch die Proteinkörpertherapie völlig unbeeinflußbar; wohl eignen sich hierfür leichte Infektionen und chronische Infektionskrankheiten, die durch Staphylokokken hervorgerufen sind.

Man rückte jedoch von der reinen unspezifischen Leistungssteigerung ab und näherte sich der Chemotherapie. Die Chemotherapie machte sich zur Aufgabe mit chemischen Mitteln bei Infektionskrankheiten die Krankheitserreger abzutöten oder doch in ihrer Wirksamkeit zu lähmen, ohne allerdings den Körper zu schädigen. Die Mittel müssen mehr bakteriotrop wirken als organotrop, und darum müssen die chemotherapeutischen Mittel an die Bakterien gebunden werden. Dies geschieht durch gewisse spezifische Haftgruppen, die Ehrlich Chemoceptoren nannte.

Bei Staphylokokkenerkrankungen sind eine große Menge von Medikamenten angeboten, doch viele Mittel haben versagt, und gering ist die Zahl, die eine Heilwirkung auslösen. Unter den vom Acridin sich ableitenden Farbstoffen ist das Trypoflavin, ferner Argoflavin, Flavicid, Septacrol, Rivanol bei Staphylokokkeninfektionen empfoh-

len worden. Die Schutz- und Heilwirkung des Trypoflavins, Rivanols und der anderen Acridinfarbstoffe bei bakterieller Wund- und Allgemeininfektion soll beruhen auf einer direkten Beeinflussung der Krankheitserreger im Sinne einer Abtötung, Entwicklungshemmung und Virulenzabschwächung. Shiga, Jungeblut, Laqueur, Sluyters, Wolff unterstützen die Auffassung, daß sich die Staphylokokken in vitro gegen Trypoflavin und Rivanol festigen lassen. Erfolge sind beschrieben bei Staphylokokkeninfektionen durch Gold-, Silber-, Zinnverbindungen. Durch Einverleibung kolloidaler Metalle tritt nach Nishida und Contero zunächst eine Verminderung der Leuko- und Lymphozyten ein, hernach eine Vermehrung dieser Zellen über den Normalwert, so daß auf Grund der Phagozytose eine therapeutische Wirkung einsetzt. Letzthin neigen Nishida und Pacheco doch mehr zur Auffassung, daß bei Einverleibung kolloidaler Metalle es sich mehr um eine unspezifische Steigerung der immunisatorischen Vorgänge handelt, und die Heilwirkungen sind nach Schiemann und Feldt als Folge einer unspezifischen Protoplasmaaktivierung im Weichardtschen Sinne aufzufassen, also auf eine Steigerung der Abwehrkräfte des Organismus und nicht auf direkte Beeinflussung der Krankheitskeime. In neuester Zeit haben sich nach Domagk auch Azoverbindungen gut bewährt. Sowohl im Tierversuch als auch in der Klinik haben sich nach Domagk Prontosil und das leichter lösliche Prontosil „S" bei Nieren- und Muskelabszessen, hervorgerufen durch Staphylokokkeninfektionen, zwar nicht mit der gleichen Regelmäßigkeit und Sicherheit wie bei Streptokokkeninfektionen bewährt, jedoch auch dort Heilungen und gute Resultate ergeben.

Vor einiger Zeit wurde von der Firma „Bayer" JG.-Farbenindustrie Akt.-Ges., Leverkusen ein Therapeutikum herausgegeben, das unter dem Namen „Diseptal" auf die bisherigen Erfahrungen der Prontosilverbindungen sich aufbaut und danach ausgearbeitet wurde. Es ist eine farblose, sulfoamidhaltige, organische Verbindung, die im Wasser schwer löslich, jedoch in alkalischen Lösungsmitteln, beispielsweise in verdünnter Natronlauge, gut löslich ist. Der Geschmack des Diseptal ist leicht bitter. Nach Angaben der Firma erwies sich Diseptal bei hochvirulenten Streptokokkenstämmen und schweren Staphylokokkeninfektionen sowohl beim Mensch als auch beim Kaninchen und Maus als gut wirksam. Die Wirkung gegenüber Strepto- und Staphylokokken soll auf einem chemotherapeutischen Effekt beruhen.

Über neue therapeutische Wege und Maßnahmen berichtet Stejskal, die nach ihm auf osmotische Schwankungen und Gegensätze im Organismus beruhen, und die er Osmotherapie nannte. Es kommen nach Stejskal bei der Osmotherapie zwei Momente in Betracht, einmal das Abströmen von Gewebsflüssigkeiten ins Blut mit dem veränderten Gehalte des Blutes an Fermenten einerseits, und die Änderung im Wassergehalte andererseits. Dann auch setzt zweitens als Ausgleichsvorgang ein Abströmen des hypertonischen Agens ins Gewebe in Verbindung mit gewissen Salzen und einer gewissen Eiweißmenge des Blutes ein. Im Organismus wirkt dieser Vorgang ähnlich wie parenterale Zufuhr von Proteinkörpern oder kolloidalen Lösungen. Die Osmotherapie gehört ihrem Wesen nach zur unspezifischen Reiztherapie und schließt sich an die Wirkung der Aderlaßbehandlung an, denn die Blutentnahme wirkt ähnlich wie hypertonische Lösungen, wo Gewebsflüssigkeit ins Blut einströmt. Die Wasserentziehung muß aus dem Gewebe dann besonders stark werden, wenn neben der Hypertonie den injizierten Salzen eine starke entquellende Wirkung zukommt.

Das Heilmittel AOI - Bertram, über das schon mehrfach berichtet, und das in jüngster Zeit stark in den Vordergrund getreten ist, baut sich in seinen Kombinationen auf die Osmotherapie Stejskal's auf. Menke und Thurn haben bakteriologisch und pharmakologisch über AOI - Bertram gearbeitet. Der Autor des AOI, Tierarzt Dr. Bertram, sowie Hartwich und Löwenstein haben seit Jahren dieses Mittel mit bestem Erfolge angewandt. Es liegen klinische Angaben und auch Berichte von praktischen Ärzten vor, die besagen, daß AOI - Bertram sich als wirksam erwiesen hat bei Krankheitsformen wie u. a. Infektionskrankheiten, gesetzt durch grampositive Kokken wie Furunkel, Karbunkel, Phlegmone, Erysipel, Angina sowie durch letztere hervorgerufene Nephritiden, ferner Grippe, Lobäre- und Bronchopneumonie. Thurn stellte tierexperimentell außer erhöhter Darmtätigkeit und vertiefter Atmung eine wasserentziehende Wirkung fest, die auf der Hypertonie oder auf die im Mittel vorhandenen stark quellend wirkenden Salze beruht. Freund erklärt die AOI-Wirkung durch Hypertonie und Alkalescenz mit einer unspezifischen Reizwirkung. Laue dagegen sieht den therapeutischen Einfluß des AOI in einer elektrolytischen Wirkung.

Für die Wirkung des AOI als einer hypertonischen Lösung kommen zwei Gesichtspunkte in Betracht, einmal die veränderte Verteilung der Giftstoffe durch die Was-

serverschiebung im Organismus, und dann auch eine veränderte Permeabilität der Membranen. Beim AOI sagt Fischer hat der Gedankengang sich als recht erwiesen, daß außer der Hypertonie der therapeutische Zweck der Wasserentziehung durch die entquellenden Anionen und Kationen der Hofmeister'schen Reihe wesentlich verstärkt werden kann. Durch künstlich herbeigeführte osmotische Schwankungen wird ein regulatorischer Vorgang im Organismus ausgelöst, und dadurch soll ein Heileffekt erzielt werden. Nach Lensing handelt es sich bei der Injektionsbehandlung von AOI-Bertram um eine Form der Anwendung der Hypertonie, die durch Natriumacetat und Natriumsulfat hergestellt wird. Ferner enthält die Lösung Jod-Phenol und ist ziemlich alkalisch. Im Vordergrund dürfte die Wirkung der Hypertonie stehen, die etwa mit einer 5%igen Kochsalzlösung isotonisch ist.

Zweck unserer Untersuchungen war es experimentell zu erproben, welchen therapeutischen Einfluß AOI-Bertram, das, wie oben angegeben, auch zur Behandlung von Staphylokokkeninfektionen empfohlen wird, bei Mäusen und Kaninchen ausübt. Die Staphylokokkeninfektion beim Kaninchen gelingt am besten durch intravenöse Injektionen einer Bouillonkultur; denn Kronacher hebt hervor, daß dadurch die Wirkung der bereits gebildeten Giftstoffe mit der Wirkung der lebenden Staphylokokken kombiniert würde. J. Koch hat beim Kaninchen festgestellt, daß aus akuten Krankheitsherden stammende Staphylokokken eine merkwürdig gleichmäßige Kaninchenvirulenz haben und durch Infektion solcher Stämme mit $^1/_3$ Öse frischer Agarkultur oder $^1/_{10}$ frischer Bouillonkultur, 1000—1200 gr. schwere Kaninchen in 1—2 Tagen unter dem Zeichen einer akuten Sepsis getötet werden. In Fällen schwächerer Virulenz trat der Tod nach 4—8 Tagen ein. Bei intramusculärer und cutaner Applikation liegt die tödliche Minimaldosis höher.

Bei Mäusen ist die intraperitoneale Applikation von Staphylokokkenbouillonkulturen die geeignetste. Kühnau versuchte eine Virulenzscala für weiße Mäuse gegenüber Staphylokokkenbouillonkulturen aufzustellen und gibt die tödliche Dosis zwischen 0,2 bis 0,4 ccm als schwachvirulent, zwischen 0,2 bis 0,08 ccm für mäßig virulent, bei 0,01 bis 0,04 ccm für stark virulent an. Die Mäuse sterben akut in 2—5 Tagen. A. Geisse stellte Versuche von tödlicher intraperitonealer Injektion von Mäusen mit 0,5—1 ccm frischer Staphylokokkenbouillonkultur an.

Unsere Versuche stellten wir mit einem Staphylokokkenstamm an, der aus einem akuten Sakralabszeß stamm-

te, und ein Staphylokokkus aureus haemolyticus war. Bei jeder Injektion gingen wir von diesem Stamm aus, den wir zur Züchtung und Reinerhaltung auf Blutagarplatten stets gebrauchsfähig hatten. Dosen von 0,35—0,5 ccm frischer Staphylokokkenbouillonkultur töteten Mäuse bei intraperitonealer Applikation am zweiten Tage post infektionem, während mit 0,05—0,01 ccm Mäuse erst am 6. bezw. 9. Tage und mit 0,2 ccm frischer Staphylokokkenbouillonkultur am 5.—7. Tage post infektionem zugrunde gingen. Die Dosis 0.2 ccm frischer Staphylokokkenbouillonkultur schien uns geeignet, um gegenüber Kontrolltieren zu therapeutisch beeinflußten Tieren Unterschiede zu sehen. Die therapeutischen Mittel waren AOI-Bertram und Diseptal, deren Zusammensetzung und Wirkung in unserer Arbeit bereits beschrieben wurde. Diseptal wurde zu Vergleichszwecken bei unseren Versuchen erprobt.

Die Dosis tolerata von AOI für weiße Mäuse betrug nach Menke 1 ccm. Über 2 ccm AOI töteten Mäuse schon nach kurzer Zeit, während 2 ccm AOI starke Krämpfe machten. Wir behandelten die Mäuse mit $^1/_{10}$ der Dosis tolerata AOI; also mit 0,1 ccm. Nach Bertram betrug die therapeutische Dosis für Kaninchen 1 ccm AOI auf 1000 gr. Gewicht.

Beim Diseptal war die Dosis tolerata 2 gr/kg Maus. Im Durchschnitt wog eine Maus 20 gr. Demnach kamen 0,04 gr. auf eine Maus, was wiederum 4 ccm einer 1%igen Lösung Diseptal pro Maus entsprach. Die kleinste Dosis mit Heilwirkung war $^1/_{20}$ der Dosis tolerata. Nach Angabe der Firma sind gute Resultate gefunden mit 0,5 ccm einer 1%igen Lösung Diseptal per os. In dieser Lösung sind 0,005 gr. Diseptal = $^1/_8$ der Dosis tolerata enthalten. Diese Dosis bekamen Mäuse per os.

Beim Kaninchen beträgt die Dosis tolerata 5 gr/kg. Gaben von 25—200 mg/kg Diseptal erwiesen sich bei Staphylokokkeninfektionen der Kaninchen als therapeutisch gut wirksam. Ausgehend von dieser Dosis bekamen 2000 gr. schwere Kaninchen durchschnittlich 0,5 gr. Diseptal per os.

Wie aus der Tabelle I ersichtlich ist, löste die intraperitoneale Verimpfung von 0,2 ccm Staphylokokkenbouillonkultur bei weißen Mäusen eine in 5—7 Tagen stets tödlich verlaufende Erkrankung aus. Nach Einverleibung von 0,1 ccm AOI nach 1, 3, 6 Tagen post infektionem blieben 4 Mäuse am Leben; 1 Maus starb nach 7 Tagen. Wenn AOI nach 1, 3, 9 Tagen post infektionem appliziert wurde, so gingen von 4 Mäusen 2 nach 9 und 12 Tagen ein,

während 2 Mäuse durchkamen. Bei Spritzen von AOI am 1., 6., 9. bezw. 2., 4., 7. Tage post infektionem starben alle Mäuse nach 10—12 Tagen. Die am 1., 6., 10. bezw. 2., 4., 6., 8., 11. Tage post infektionem mit Diseptal behandelten Mäuse überstanden die Infektion; lediglich starb 1 Maus nach 21 Tagen an unbekannter Ursache. Über 3 Wochen wurden die Mäuse täglich beobachtet, und trotz zu Anfang aufgetretener Krankheitssymptome überstanden ein Teil der mit AOI und, mit Ausnahme 1 Maus, alle mit Diseptal behandelten Mäuse die schwere Infektion und wurden gesund.

Um uns ein Bild von der Staphylokokkeninfektion der Mäuse im Organismus zu verschaffen, wurden fortlaufend Blutkulturen gemacht. Bezüglich der Blutkultur ist nach Neisser auch in genesenden Fällen von Sepsis der

Tabelle I.

Infektionsdosis; 0,2 ccm frischer Staphylokokkenbouillonkultur.

Mäuse	Behandlg. nach	Zahl der Versuchstiere	Ergebnis
	0,1 AOI i. p.		
I.	nach 1, 3, 6 Tagen	5	4 leben 1 † n. 7 Tagen
II.	„ 1, 3, 9 „	4	2 leben 2 † n. 9 u. 12 Tagen
III.	„ 1, 6, 9 „	3	3 † n. 10 Tagen
IV.	„ 2, 4, 7 „	5	5 † n. 10—12 Tagen
	Diseptal per os 0,5 einer 1%igen Lösung		
V.	nach 1, 6, 10 Tagen	3	3 leben
VI.	„ 2, 4, 6, 8, 11 „	5	5 leben [1])
VII.	Kontrollen	10	10 † n. 5—7 Tagen

[1]) Ein Tier starb nach 21 Tagen an unbekannter Ursache.

Staphylokokkus im Blut nachzuweisen. Mit Recht weist Petruschky auf die Gefahr der zufälligen Verunreinigung durch Staphylokokken der Haut, sowohl durch aureus

wie vor allem durch albus hin. Schottmüller betont die Fehlerquellen der Blutkultur und die Unverwertbarkeit von wenigen Kolonien auf der Blutplatte; nach ihm machen erst Milliarden Staphylokokken im Gesamtblut einen kulturellen Befund im Blut sicher, und Milliarden Keime erzeugen erst hohes Fieber, wenngleich auch schon Millionen Staphylokokken temperatursteigernd wirken.

So wichtig auch die Blutinfektion für den Verlauf der Staphylokokkenerkrankung ist, so bleibt sie doch abhängig vom primären Ausgangspunkt, der dann und wann Schübe ins Blut sendet, um dann zu neuen Krankheitsherden Anlaß zu geben. Diese können dann wieder ihrerseits neue Metastasen bilden. Ist der primäre Ausgangspunkt frühzeitig beseitigt, dringen keine Keime mehr ins Blut.

Bei der Blutkultur ist sorgfältigst steriles Arbeiten die Voraussetzung, um die Befunde verwerten zu können. Mäusen wurde nach sauberer Reinigung des Schwanzes 2 Ösen Blut aus der Schwanzvene entnommen und in frische Bouillonröhrchen gegeben. Nach 24 stündigem Aufenthalt derselben im Brutschrank von 37^0 wurden Ausstriche von der Blutbouillon auf sterile Agarplatten gemacht. Diese wurden erneut 24 Stunden in den Brutschrank gestellt. Die jetzt ersichtlichen Befunde nahmen wir tagtäglich zu Protokoll. Die Kontrolltiere ergaben stark positive Staphylokokkenbefunde. Bezüglich der Blutkultur bei behandelten Tieren fand sich, daß dieselbe bei allen AOI-Mäusen, die starben, einige Tage vorher positiv war. Wenn die mit AOI behandelten Mäuse die Infektion überstanden, so fand sich bei diesen zwar anfangs auch ein positiver Staphylokokkenbefund, doch nach durchschnittlich 14 Tagen bis 3 Wochen post infektionem waren die Blutkulturen negativ. Die mit Diseptal behandelten Tiere ergaben in den ersten 8 Tagen positive Blutkulturen, wurden dann teils positiv, teils negativ, um nach durchschnittlich 10—14 Tagen post infektionem endgültig negative Blutkulturen zu ergeben.

An Hand unserer Versuche und ersichtlich aus der Tabelle ergab sich in der Auswertung der therapeutischen Mittel, daß, wenn AOI am 1. Tage post infektionem, also frühzeitig gegeben wird, bei Staphylokokkenerkrankungen von Mäusen die Hälfte der Infektion erlag, die Hälfte dieselbe überstand. Die besten Heilerfolge wurden erzielt, wenn AOI-Gaben am 1., 3. und 6. Tage po. inf. erfolgten, da dann von 5 Mäusen nur 1 Maus starb. Wurde aber AOI am 2. Tage p. inf. gegeben, so gingen zwar

alle Mäuse ein, doch im Hinblick auf die Kontrolltiere, die am 5.—7. Tage starben, trat eine Verzögerung des Todes um fast das Doppelte ein. Der Tod sämtlicher mit AOI behandelten Mäuse erfolgte im Vergleich zu den Kontrolltieren einige Tage später. Die Diseptalversuche zeigten, daß mit Ausnahme einer Maus, deren Tod nach 21 Tagen an unbekannter Ursache eintrat, die Mäuse die Infektion überstanden.

Das Kaninchenmaterial, das wir für unsere Versuche anwandten, war besonders ausgewählt. Meist wurden im Versuch Tiere gleicher Herkunft benutzt und unter besten Stall- und Futterbedingungen gehalten. Nach vorheriger Beobachtungszeit und genauer Gewichtskontrolle wurden Kaninchen intravenös mit 0,1—0,2 ccm frischer Staphylokokkenbouillonkultur infiziert. Stets gingen wir von dem gleichen haemolytischen Staphylokokkus-aureusstamm aus, den wir auch bei den Mäuseversuchen angesetzt hatten. Die Wirkung einer derartigen intravenösen Infektion trat bei den einzelnen Tieren, wie aus der Tabelle II ersichtlich ist, verschieden schnell in Erscheinung. Sämtliche infizierten Kaninchen verloren bald ihre lebhafte Beweglichkeit und die Freßlust, zeigten ein müdes, krankes Aussehen, magerten schnell ab und bekamen ein glanzloses, struppiges Fell. Außerdem traten noch Durchfälle auf. 17 Kaninchen wurden für unsere Versuche angesetzt und mit 0,1—0,2 ccm frischer Staphylokokkenbouillonkultur infiziert. 7 Kontrolltiere starben nach 2—12 Tagen p. inf. unter starkem Gewichtsverlust und schweren Krankheitssymptomen. Von 6 mit AOI behandelten Kaninchen gingen 4 nach 4—6 Tagen unter denselben Erscheinungen wie die Kontrollen ein. Tier Nr. 764 erkrankte nach 4 Tagen schwer und nahm nach 10 Tagen 570 gr. an Gewicht ab. Auf wiederholte AOI-Gaben gingen sowohl die Krankheitserscheinungen allmählich fort, als auch stieg das Gewicht langsam wieder an. Nach 4 Wochen hatte das Tier sein Ausgangsgewicht wieder erreicht. Kaninchen Nr. 788 erkrankte ebenfalls am 4. Tage p. inf. mit einem Gewichtsverlust von 360 gr. und bekam ab 6. Tage in wechselnden Abständen AOI. Das Gewicht hielt sich anfangs, auch trat eine Besserung im Krankheitsbild ein, doch dann war der Prozeß nicht mehr aufzuhalten. Das Tier nahm im ganzen 800 gr. an Gewicht ab und zeigte schwerste Krankheitserscheinungen. Ab 18. Tage, an dem das Tier schwerkrank darniederlag, wurde es mit Diseptal behandelt. Auf tägliche Diseptalgaben hin erholte sich das Kaninchen allmählich von seiner schweren Erkrankung und erreichte nach einiger Zeit sein

Ausgangsgewicht zurück. Es überstand die schwere Infektion.

Tabelle II.

Kaninchen	Infektionsdosis	Behandlg.	Höchstes u. niedr. Gew.	Diff. der Zu- bew. Abnahme	Ergebnis
		AOI nach			
Nr. 1150	0,1 ccm i. v.	1 u. 3 Tag.	2500-1900 gr.	— 600 gr.	† n. 5 Tag.
1185	0,1 „ „ „	1 u. 3 „	2470-1930 „	— 540 „	† „ 4 „
764	0,1 „ „ „	1,3,6,15,23 „	2150-1580 „	— 570 „ + 480 „	lebt
1200	0,15 „ „ „	1 u. 3 „	2750-2100 „	— 650 „	† n. 4 Tag.
1188	0,2 „ „ „	3 u. 5 „	2850-2000 „	— 850 „	† „ 6 „
		Diseptal tägl.			
765	0,1 ccm i. v.	n. 2-12 Tag.	2200-2000 gr.	— 200 gr. + 300 „	lebt
879	0,15 „ „ „	„ 4-24 „	2590-2000 „	— 590 „	lebt
[1]) 1167	0,1 „ „ „	„ 2-4 „	2370-2090 „	+ 300 „ — 290 „	† n. 6 Tag.
[1]) 1184	0,1 „ „ „	„ 2-5 „	2570-1920 „	— 650 „	† „ 9 „
[2]) 788	0,2 ccm i. v.	**AOI n. 6, 8, 12, 15 Tag. Diseptal n. 18-29 Tag.**	2100-1300 gr.	— 800 gr. + 660 „	lebt
1166	0,1 ccm i. v.	Kontrolle	2450-1860 gr.	— 590 gr.	† n. 4 Tag.
1168	0,1 „ „ „	„	2600-2000 „	— 600 „	† „ 5 „
761	0,1 „ „ „	„	2200-1400 „	— 800 „	† „ 9 „
1190	0,15 „ „ „	„	2790-2340 „	— 410 „	† „ 2 „
1160	0,2 „ „ „	„	2550-2100 „	— 450 „	† „ 3 „
789	0,2 „ „ „	„	2000-1720 „	— 280 „	† „ 6 „
877	0,15 „ „ „	„	2890-1890 „	—1000 „	† „ 12 „

[1]) Die Tiere verweigern jegliche Nahrungsaufnahme.

[2]) Wiederholte AOI-Gaben lassen erst 18 Tage später als die im selben Versuch angesetzte Kontrolle Nr. 789 den Krankheitsprozeß in schwerster Form unter 800 gr. Gewichtsabnahme zum Durchbruch kommen. Auf Einverleibung von Diseptal übersteht das Tier Nr. 788 mit 660 gr. Gewichtszunahme die schwere Infektion.

4 mit Diseptal behandelte Kaninchen nahmen anfangs weniger an Gewicht ab und zeigten auch nicht so schwere

Krankheitserscheinungen. Trotzdem starben 2 Tiere nach 6 bezw. nach 9 Tagen p. inf. Diesen Kaninchen wurde 4—5 mal am Tage sorgfältigst Futter schmackhaft zubereitet, gut vermischt mit Diseptal, doch lehnten sie nach einigen Tagen jegliche Nahrungsaufnahme ab und hatten schweren Durchfall. Die beiden anderen Diseptaltiere erkrankten zwar auch und nahmen ab, doch fraßen sie begierig das Futter. Sie erholten sich bald von ihrer schweren Erkrankung, erreichten ihr ungefähres Ausgangsgewicht wieder und überstanden somit die Infektion.

Auch bei den Kaninchen wurden fortlaufend Blutkulturen angelegt. Nach sorgfältiger Reinigung der Ohren ließen wir 2 Tropfen Ohrenvenenblut in frische Boullionröhrchen fallen. Die Blutkultur wurde dann genau so wie im beschriebenen Mäuseversuch angesetzt. Die Befunde der die Infektion überstandenen Diseptaltiere waren nach 8 Tagen p. inf. negativ, während das mit AOI behandelte Tier Nr. 764 nach anfänglich positiven Blutkulturen und später wechselnden Befunden nach 14 Tagen bis 3 Wochen endgültig negative Ergebnisse aufwies. Bei sämtlichen anderen Kaninchen war die Blutkultur positiv.

Zur Beobachtung und zur Kontrolle wurde Kaninchen Nr. 879, das mit Diseptal behandelt war, getötet. Bei der Sektion ergaben sich wenige kleine Abszesse beider Nieren, die zum größten Teil vernarbt, zum Teil im Heilungsprozeß begriffen waren. Die angesetzte Blutplatte vom Herzblut war negativ.

Sämtliche gestorbenen Kaninchen wurden seziert, um evtl. Unterschiede in der Abszessbildung von einzelnen Organen festzustellen. Doch ergaben alle Kaninchen Abszesse vor allem in den Nieren, zum Teil in der Leber und im Herzen. Die stets angesetzte Blutplatte vom Herzblut wies in allen Fällen Staphylokokkus aureus haemolyticus auf.

In der Auswertung unserer Kaninchenversuche und an Hand der Tabelle II ist zu sagen, daß von 5 mit AOI behandelten Kaninchen 4 der schweren Infektion erlagen; 1 Kaninchen zwar auch schwer erkrankte, doch auf wiederholte AOI-Gaben sich langsam erholte und die Infektion überstand.

Die mit Diseptal behandelten 4 Kaninchen ließen den Krankheitsprozeß langsamer sich entwickeln und nahmen in den ersten Tagen weniger an Gewicht ab. 2 Tiere verweigerten bald jegliche Nahrungsaufnahme und waren dadurch einer Diseptalbehandlung nicht zugängig, da uns Diseptal nur zu peroraler Verabreichung zur Verfügung stand. Somit gingen diese 2 Tiere an den Folgen der

Staphylokokkeninfektion ein, während die beiden anderen Kaninchen sich bald von ihrer schweren Erkrankung erholten, gut zunahmen und die Infektion überstanden.

Sämtliche Kontrolltiere starben unter schwersten Krankheitssymptomen.

Kaninchen Nr. 788 ist besonders zu beurteilen, da es auf AOI-Gaben hin erst am 18. Tage p. inf. den Krankheitsprozeß mit starker Gewichtsabnahme zum Durchbruch kommen ließ. Auf tägliche Diseptalverabreichung jedoch erholte sich das Tier langsam und überstand die Infektion.

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde über Versuche zur Behandlung von Staphylokokkeninfektionen bei Mäusen und Kaninchen mit AOI - Bertram berichtet.

Es ergab sich, daß mit 0,2 ccm i. p. Staphylokokkenbouillonkultur infizierte Mäuse nach 5—7 Tagen starben.

Die frühzeitig mit AOI i. p. behandelten Mäuse überstanden zur Hälfte die Infektion, während die andere Hälfte derselben erlag, ebenso alle Mäuse, denen nach 2 Tagen post infektionem AOI gegeben wurde.

Im Hinblick auf die Kontrolltiere trat bei den mit AOI behandelten Mäusen eine Verzögerung des Todes um einige Tage ein.

Die zu Vergleichszwecken mit Diseptal per os behandelten Mäuse überstanden mit Ausnahme 1 Maus, die nach 21 Tagen an unbekannter Ursache starb, die Staphylokokkeninfektion.

16 Kaninchen wurden mit 0,1—0,2 ccm frischer Staphylokokkenbouillonkultur i. v. infiziert, von denen alle 7 Kontrolltiere starben.

Von 5 Kaninchen, denen AOI i. v. gegeben wurde, gingen 4 Tiere ein, während 1 Tier sich langsam erholte und die Infektion überstand.

Diseptal wurde 4 Kaninchen per oral verabreicht. 2 Tiere erholten sich bald und wurden gesund, während 2 Kaninchen der Infektion erlagen, da sie infolge Futterverweigerung nach einigen Tagen einer Diseptalbehandlung nicht mehr zugängig waren.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. K. W. Jötten, für die Überweisung dieser Arbeit und Übernahme des Referates, sowie Herrn Privatdozenten Dr. Reploh für die Unterstützung bei derselben meinen Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Busson, B.: Sero, Vaccine- und Proteinkörpertherapie. Wien 1924. Verl. J. Springer. S. 1—70.

Domagk, G.: Chemotherapie der bakteriellen Infektionen aus „angewandte Chemie". 48, 657, 1935.

Fischer, W.: Über die Beeinflussung des Lungenödems durch hypertonische Lösungen entquellender Salze. Diss. Münster 1935.

Freund: Dtsch. med. Wochenschr. 1933, Nr. 11.

Geisse, A.: Zitiert bei Neisser Bd. IV 1, (Hdbch. d. pathogenen Mikroorganismen von Kolle, Krau, Uhlenhut) S. 469.

Hartwich u. Schulze-Bünte, P.: Dtsch. med. Wochenschr. 1934, Nr. 25.

Hessbrügge: Über die Wirkung einzelner hypertonischer Lösungen. Diss. Münster 1935.

Héricourt u. Richet: Zitiert bei Neisser Bd. IV 1, S. 494.

Kühnau, Kronacher, Koch: Zitiert bei Neisser Bd. IV 1, S. 463.

Laue: Zitiert bei Menke, Diss. 1937.

Lensing, W.: Über den Austausch von Wasser und Salzen zwischen Gelatine und verschiedenen hypertonischen Salzlösungen. Diss. Münster 1934.

Löwenstein: Dtsch. med. Wochenschr. 1933, Nr. 11.

Menke, H.: Tierexperimentelle Untersuchungen über AOI-Bertram. Diss. Münster 1937.

Neisser, M.: Die Staphylokokken. Aus Hdbch. der path. Mikroorganismen von Kolle, Krau, Uhlenhut, Jena, Berlin, Wien, 1929, Verl. G. Fischer & Urban & Schwarzenberg. Bd. IV 1, S. 437—503.

Nishida, Contero, Pacheco: Zitiert bei Schlossberger Bd. III 1, (Hdbch. d. path. Mikroorganismen von Kolle, Krau, Uhlenhut). S. 687.

Petruschky: Zitiert bei Neisser Bd. IV 1, S. 485.

Prausnitz, C.: Bakteriotherapie aus Hdbch. der path. Mikroorganismen von Kolle, Krau, Uhlenhut usw. Bd. III 1, S. 527—546.

Schiemann, Feldt: Zitiert bei Schlossberger Bd. III 1, S. 687.

Schittenhelm: Zitiert bei Stejskal. Neue therapeutische Wege 1924. Verl. J. Safar, Wien und Leipzig S. 142.

Schlossberger, H.: Die Chemotheraphie der Infektionskrankheiten aus Hdbch. d. path. Mikroorganismen von Kolle, Krau, Uhlenhut, Jena, Berlin, Wien 1929. Verl. Fischer, Urban, Schwarzenberg. S. 551—722.
Schottmüller: Leitfaden für die klin.-bakt. Kulturmethoden, Urban & Schwarzenberg 1923. S. 1.
Shiga, Jungeblut, Laqueur, Sluyters, Wolff: Zitiert bei Schlossberger, Bd. III 1, S. 586.
Seebohm, H.: Über Herstellung und Anwendung von Impfstoffen zur Behandlung bakter. Krankheiten. Zbl. f. Bakteriol. I. Org. 1920, Bd. 84, S. 484.
Stejskal, K.: Neue therapeutische Wege 1924, Verl. J. Safar, Wien und Leipzig S. 1.
Thurn, Karl: Experimentelle Untersuchungen über eine Reiztherapie. Diss. Münster 1934.
Weichardt: Unspezifische Immunität 1936. Verl. G. Fischer, Jena, S. 1.
Weichardt: Über Proteinkörpertherapie, Münch. med. Wochenschr. 1918, S. 581.
Weichardt u. Dieudonné: Immunität, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig 1925, Verl. J. A. Barth, S. 1—88.
Wolfsohn, G.: Über Vaccinetherapie und -prophylaxe aus Hdbch. der experimentellen Therapie, Serum- und Chemotherapie von Wolff-Eisner, 2. Aufl. München 1926, S. 1.
Wright Sir A. E.: Studien über Immunisierung, Jena 1909, S. 1.

Lebenslauf

Als Sohn des Oberpostinspektors Johannes Korves und dessen Ehefrau, Angela geb. Lühn wurde ich am 29. Juli 1911 zu Lingen (Ems) geboren.

Nach Besuch der Volksschule besuchte ich das Gymnasium Georgianum meiner Heimatstadt Lingen (Ems). Im Februar 1931 erhielt ich dort mein Reifezeugnis.

An den Universitäten zu Würzburg, Königsberg (Pr.) und Münster studierte ich Medizin.

Das Medizinische Staatsexamen bestand ich am 4. Dezember 1936 in Münster (Westf.).